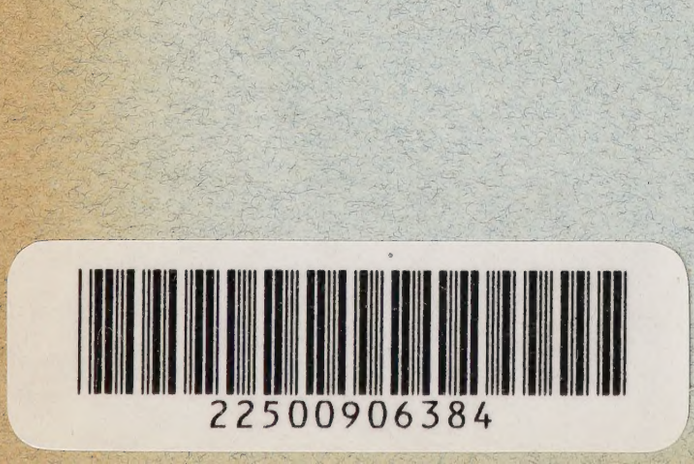
PROF. GIACOMO PIGHINI

La energia nervosa e la chimico-fisica del protoplasma

Estratto dagli *Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze*
VII Riunione — Siena, settembre 1913

ROMA
TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.
Via Umbria
—
1914


22500906384

PROF. GIACOMO PIGHINI

La energia nervosa e la chimico-fisica del protoplasma

Estratto dagli *Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze*
VII Riunione — Siena, settembre 1913

ROMA
TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.
Via Umbria
—
1914

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellMOmec
Coll. pam
No. QU 120
1913
P63E

La energia nervosa e la chimico-fisica del protoplasma.

Prof. GIACOMO PIGHINI.

Signore e Signori,

Fra le diverse forme di energia che reggono il gioco dei fenomeni universi, ve ne ha una che per le sue origini ignote, pel suo svolgersi oscuro e pei suoi effetti maravigliosi potè già essere considerata di provenienza soprannaturale, e sottrarsi sino a poco tempo fa alle leggi del numero del metro e del peso. Io intendo qui alludere, più che alla così detta *energia vitale*, a quella parte di essa che presiede al movimento autonomo degli esseri viventi, e che trasformandosi nei complessi congegni del sistema nervoso, assume via via, evolvendosi, le forme e i modi della Psiche.

Il movimento attivo determinato da stimoli esterni, accanto alla riproduzione, è uno degli attributi caratteristici e fondamentali degli esseri viventi. L'atto stesso della riproduzione è accompagnato da fenomeni di movimento. Ed è noto come gli individui unicellulari che stanno alle origini degli animali e delle piante abbiano parti più o meno differenziate che provvedono al loro movimento.

Questa funzione fondamentale della vita, nella evoluzione filogenetica, assume forme sempre meglio adatte al suo scopo; e così noi la vediamo arricchirsi di organi ricettivi delle stimolazioni esterne, di organi conducenti di queste stimolazioni, e di organi trasformanti le stimolazioni stesse in movimento: vediamo stabilirsi sistemi per cui si compiono le così dette « azioni riflesse »; e col complicarsi di queste, sistemi sempre più vasti di trasformazione di quella stessa energia.

Essa però, nonostante il variare del modo con cui si manifesta, rimane sempre fondamentalmente la stessa. Ridotta alla sua più semplice espressione, è una energia di movimento che, negli esseri viventi, si svolge quando uno stimolo esterno agisce sulla superficie del corpo. E siccome questa energia, negli animali pluricellulari superiori, venne elettivamente assunta da speciali vie così dette *nervose*, che originariamente la trasportano dalla superficie corporea ai muscoli, essa viene comunemente designata col nome di *energia nervosa*.

Tale denominazione noi accetteremo, per differenziarla per ora dalle altre forme di energia che percorrono la natura e gli stessi organismi viventi: per quanto, come vedremo, essa non abbia necessariamente bisogno per estrinsecarsi di un sistema o di speciali vie nervose, e possa identificarsi – risalendo alle forme prime della vita – in una delle proprietà fondamentali del protoplasma indifferenziato.

Il fecondo rinnovamento operato dalle scienze fisiche e chimiche nella fisiologia di questi ultimi decenni apriva ai biologi la speranza che anche quegli enigmatici fenomeni che hanno sede nel sistema nervoso potessero un giorno essere interpretati e chiariti colle leggi degli altri fenomeni naturali.

Molto lavoro di indagine però, nell'un campo e nell'altro, doveva prima preparare il terreno. E sopratutto la chimico-fisica delle sostanze colloidi componenti i protoplasmi ed i succhi dei tessuti viventi doveva fornire le basi su cui poter muovere in seguito alla soluzione di un tanto difficile problema.

Una serie di felici osservazioni compiute in questi ultimi anni nei più svariati campi della biologia ha potuto essere utilizzata allo scopo: osservazioni sulla costituzione dei protoplasmi viventi e sulle loro condizioni chimico-fisiche di vita e di morte; sulle proprietà delle loro fasi non acquose che formano alla loro periferia uno strato – o membrana – semipermeabile; sui fenomeni bioelettrici che hanno sede alla superficie di tali membrane; sul meccanismo e il modo di contrazione delle fibrille muscolari; sulla migrazione dei ioni attraverso le sostanze colloidi che partecipano della vita; sul meccanismo dei movimenti riflessi con o senza la partecipazione di un vero tessuto nervoso; sui movimenti riflessi e i vari tropismi delle piante, ecc. Osservazioni che, interpretate e sintetizzate coi concetti e i metodi delle scienze fisiche generali, aprirono vie nuove ed insperate alla speculazione di quei quesiti cui sopra accennavamo, e che sino a tutto il secolo scorso parevano dover rimanere confinati nel regno dell'inconoscibile.

Per quanto siano al loro inizio, ed ancora sprovviste di una larga base sperimentale, le recenti indagini sul modo come uno stimolo nervoso possa originarsi, ed essere condotto a distanza, e trasformarsi in una contrazione muscolare, promettono di aprire nuovi fecondi orizzonti alla biologia; poichè soltanto ora, per la prima volta, si potè tentare uno studio rigorosamente scientifico di quei fenomeni, e, prescindendo dalle sterili concezioni di una indeterminata energia vitale, farli rientrare nelle forme di energia note nella fisica, sia pure modificate dalle speciali condizioni del mezzo in cui si svolgono.

L'interesse e l'importanza di tali studi risiede sopratutto nel concetto integrativo che li informa, e che mira a collegare sempre più le scienze della vita colle scienze fisiche generali; ed è perciò che ho ritenuto non privo di interesse il riferirne dinanzi a questo onorevole consesso che aduna i cultori delle varie discipline, molte delle quali sono chiamate in campo dalla via nuova e ardita che batte ora la biologia.

***

Ed entro senz'altro nell'argomento.

Consideriamo anzitutto per quali mezzi si svolga la così detta energia nervosa, e se sia necessariamente legata alle vie differenziate di un tessuto nervoso.

Se decapitiamo una rana, e lasciamo cadere una goccia di acido acetico sulla sua pelle, vediamo che essa cerca colle zampe di spazzar via lo stimolo irritante, esattamente come se compisse un atto di difesa coordinato e cosciente.

Questa semplice esperienza dimostra che complicati atti riflessi si possono compiere in natura per vie assai semplici quali quelle che legano direttamente la pelle al midollo spinale e il midollo spinale ai muscoli; è sufficiente la conducibilità specifica di quelle vie sensitive per quel dato stimolo per generare nelle vie motrici una coordinazione di movimento indirizzata ad uno scopo, come appunto si compie nell'atto dello spazzar via un qualche cosa di irritante da una determinata parte del corpo.

Ma l'atto riflesso può compiersi per vie anche più semplici di queste. Nel caso ricordato della rana decapitata sono in gioco le terminazioni sensitive dei nervi, i nervi di senso, le cellule gangliari, il midollo, i nervi di moto, le placche nervose terminali di questi nei muscoli: si potrebbe quindi supporre che tutto questo sistema conducente trasmettente e modificatore dello stimolo periferico fosse necessario perchè l'energia nervosa originatasi al punto eccitato arrivasse al muscolo e lo mettesse in contrazione, ed in quel determinato modo di contrazione. Ma questo complicato apparecchio non è strettamente necessario: esso è tale nei vertebrati perchè in essi le funzioni organiche si sono venute differenziando in organi sempre più perfetti e adatti a scopi determinati. Ma negli invertebrati, e giù giù sino ai semplici monocellulari, si compiono atti riflessi della identica natura dei primi, ma con dei mezzi formali ridotti alla più semplice espressione.

Che le cellule sensitive dei gangli spinali non siano necessarie al com-

piersi dell'arco riflesso, lo dimostrano le esperienze di LANGENDORF, di STEINACH e di LANGLEY su vertebrati nei quali le cellule gangliari erano state sperimentalmente escluse dal circuito, e quelle di NANSEN e di BETHE su invertebrati nei quali i gangli sensitivi erano stati isolati dal neuropilo: in tutti questi casi la corrente sensitiva passa direttamente al midollo o al neuropilo, e di qui al muscolo, senza attraversare le cellule gangliari.

Ma il LOEB ha fatto un passo innanzi: egli ha dimostrato che anche senza l'intervento di alcun organo nervoso centrale – midollo spinale o gangli – può compiersi l'atto riflesso. Vi sono infatti animali inferiori, quali i vermi e le ascidie, nei quali è possibile una trasmissione diretta degli stimoli dalla pelle ai muscoli, oltre a quella che avviene per l'arco riflesso. Nella *Ciona intestinalis*, ad esempio, il LOEB ha dimostrato che complicati riflessi persistono anche dopo l'asportazione completa del sistema nervoso centrale. In questi casi è sufficiente al compiersi della trasmissione della corrente nervosa, formando un completo arco riflesso, un semplice ponte protoplasmatico fra le terminazioni sensitive e le terminazioni motrici. Ridotto l'arco riflesso a questo schema elementare, è forza ritenere che la base essenziale del suo effettuarsi è la esistenza di un protoplasma cellulare avente le proprietà di condurre e trasmettere a distanza una particolare forma di energia originatasi in un punto del corpo.

È noto come i protoplasmi cellulari, a seconda della funzione principale cui sono adibiti, si sono venuti differenziando in 4 specie: il protoplasma contrattile, il protoplasma secernente, il protoplasma conducente la energia nervosa, il protoplasma ricettore degli stimoli di senso.

Queste differenti proprietà del protoplasma vennero specificatamente assunte da gruppi singoli di cellule durante la lunga esperienza della filogenesi; e le vediamo già specializzarsi nelle primitive strutture individue allo stato di *gastrula* nei foglietti blastodermici esterno ed interno: l'esterno pei protoplasmi ricettivi e conducenti, l'interno – e l'intermedio quando compare – pei secernenti e contrattili.

Ma se discendiamo alle forme primordiali della vita, alla origine indifferenziata degli animali e delle piante, troviamo tutte queste diverse funzioni riunite nella unica massa protoplasmatica che compone l'animale-cellula. L'ameba infatti, come è noto, assorbe, secerne, reagisce agli stimoli, si muove; vi hanno alghe unicellulari – quale, ad es., la *Euglena viridis* – che compiono, oltre alle altre funzioni, squisiti movimenti reattivi fototropici colle loro ciglia vibratili, rispondendo allo stimolo luminoso come le foglie delle piante superiori. E se risaliamo da quei due stipiti originari alle due grandi branche di forme per cui si svolge la vita

universa – dai protozoi agli animali, dalle alghe unicellulari alle piante – troviamo che tanto nell'una che nell'altra le quattro fondamentali proprietà dei protoplasmi si vanno sempre meglio differenziando in strutture ed organi adibiti a specifiche funzioni; e che mentre negli animali il protoplasma ricettore degli stimoli e conducente della così detta energia nervosa si differenzia mirabilmente nelle fini strutture degli organi di senso e del sistema nervoso, nelle piante subisce una più lenta evoluzione differenziativa in accordo colla economia della vita vegetale, ma pure si conserva con identiche proprietà, e si integra anche talora in strutture specializzate, come negli animali.

Dovendo noi ora trattenerci sul meccanismo di trasmissione della energia nervosa attraverso i protoplasmi conducenti, non credo inutile documentare maggiormente l'accennato fatto delle funzioni di senso e di moto comuni a tutti gli esseri viventi, siano essi animali che piante.

Che anche le piante abbiano organi differenziati di senso e siano capaci di condurre gli stimoli e di trasformarli in movimento, è stato riconosciuto solo recentemente; ed il chiaro prof. PIROTTA due anni fa, al nostro congresso tenuto in Roma, ebbe occasione di illustrarcelo in una dotta e interessante conferenza.

Sino a che il genio di DARWIN non ebbe rotte per sempre le convenzionali barriere in che era rinchiusa la sistematica, i naturalisti avevano accettato la distinzione profonda voluta di ARISTOTILE e di LINNEO fra i due grandi regni animale e vegetale, e non ardivano interrogare con occhio libero la natura. Furono l'anatomia e la fisiologia comparate, la chimica fisiologica e la progrediente conoscenza delle proprietà dei protoplasmi cellulari le vie maestre per cui si venne al concetto attuale unitario, secondo cui tra individui monocellulari e individui pluricellulari, appartenenti al regno animale o al regno vegetale, non vi hanno che differenze formali rispondenti a maggiori o minori differenziazioni di funzioni; mentre che per tutti vi ha come base comune e necessaria la costituzione del protoplasma vivente, coi suoi equilibri chimico-fisici, e le sue proprietà energetiche fondamentali. Anche nelle piante, adunque, si riconobbero funzioni protoplasmatiche rispondenti ai principî della irritabilità, della eccitazione, della conducibilità dello stimolo, della sua trasformazione in movimento, esattamente come si compiono negli animali. Anche per la pianta, perciò, si può parlare di *energia nervosa* senza che in essa si siano potuti dimostrare dei veri nervi; energia però che ha gli stessi identici caratteri, come vedremo, di quella che si riscontra negli animali provvisti di nervi: e che quindi, per ora, può essere indicata colla stessa generica denominazione.

È strano, invero, come certi fenomeni comunissimi delle piante,

non sfuggiti certo alla osservazione secolare, solo oggi vengano valutati al loro giusto valore trovando facile soluzione nella identificazione delle proprietà protoplasmatiche comuni agli animali e alle piante.

I cirri e i viticci di certe piante, ad esempio, si piegano e reagiscono al contatto di un così tenue filo di seta che non sarebbe avvertito dalla pelle di un uomo. Basta a volte un solo lampo luminoso per eccitare certe foglie, come faceva osservare il PFEFFER. Il tentacolo della *Drosera* – una pianta insettivora – può rispondere alla stimolazione di una particella di un peso inferiore a un millesimo di milligrammo: esempi questi che non si può a meno di interpretare come fenomeni di eccitabilità, di conduzione dell'eccitamento, e di trasformazione in movimento quali si osservano nei comuni atti riflessi degli animali.

Ma vi ha di più. Anche il modo di svolgersi della *catena di eccitazione* – come ricordava il PIROTTA (e come ha ricordato ieri, nella sua dotta conferenza, il prof. BACCARINI) – cioè l'intero percorso del processo riflesso, si compie nelle piante come negli animali.

Esso consta infatti di due periodi: uno primario, che comprende la recezione dello stimolo e la propagazione della eccitazione; ed uno secondario, cioè un movimento che ha luogo in una parte vicina o lontana da quella su cui ha agito lo stimolo.

Anche nelle piante, adunque, come negli animali, l'insieme del fenomeno – dalla eccitazione alla reazione – è un atto riflesso, che presenta le tre fasi della eccitazione, del trasporto della eccitazione, della reazione motoria.

A partecipare a questo atto sono devolute anche nelle piante speciali strutture più o meno finemente differenziate, ma analoghe in tutto agli apparati di senso e di conduzione nervosa degli animali. Si era creduto sino a poco tempo fa che le piante constassero di cellule separate fra loro da barriere di sostanze scheletriche non partecipanti ai processi vitali; e in base a ciò si negava ogni trasmissione diretta di energia protoplasmatica da cellula a cellula, parendo che la membrana di cellulosa costituisse per ogni elemento una custodia chiusa ed isolante. Pur dovendosi però ammettere qualche fenomeno di reazione a distanza, lo si interpretava come effetto di azioni puramente fisico-meccaniche, quali di variazioni di pressione idrostatica, di processi osmotici e di capillarità ecc. Con questa figurazione strutturale della pianta certo non potremmo noi oggi parlare di una energia affine alla nervosa, condotta attraverso i protoplasmi vegetali, dandole lo stesso significato che si dà alla energìa nervosa dei protoplasmi animali. Ma la morfologia stessa questa volta ha distrutto il preconcetto dei morfologi di un tempo; poichè proprio in questi ultimi anni si è potuto stabilire che il fatto osservato per la prima

volta da TANGL nell'endosperma delle fanerogame, è comune a tutta la pianta. Si è infatti constatato, con adatte ricerche (KIENITZ-GERLOFF, STRASSBURGER, MEYER etc.), che le cellule di tutte le piante non rappresentano individui separati, ma sono collegate fra loro per mezzo di sepimenti di materia viva, protoplasmatica, che ciascun protoplasma manda al vicino passando attraverso alla membrana cellulosa: per modo che tutte le cellule della pianta vengono ad essere in comunicazione protoplasmatica fra loro, e possono trasmettersi quelle *mutazioni* chimiche ed energetiche necessarie alle loro correlazioni funzionali. Questi fili protoplasmatici vennero chiamati *plasmodesmi*, e possono essere così esili e tanti che il KUHLA, ad esempio, in alcuni strati del *Vischio bianco*, potè in ciascuna cellula, avente una superficie di circa 4000 μ^2, contare 400 e più prolungamenti plasmatici.

Se la semplice constatazione morfologica non ci dice che i plasmodesmi debbano servire esclusivamente alla trasmissione di correnti nervose, non può neppure escludere che per essi passino gli eccitamenti che prendono parte agli atti riflessi delle piante. PFEFFER stesso lo ammette. Se non possiamo considerare quei filamenti come facenti parte di uno specifico e differenziato sistema nervoso, perchè probabilmente essi sono adibiti anche a funzioni nutritive, possiamo a buon diritto considerarli dotati anche della proprietà di condurre gli stimoli, quindi forniti della proprietà specifica dei nervi e delle cellule nervose. Se, ad esempio, si taglia un germoglio di una comune *Elodea*, e si stimola con un mezzo fisico o chimico qualunque la superficie di sezione della pianta, si vedono tosto vivaci correnti protoplasmatiche trasmettersi dalle cellule lese alle vicine non lese, e da queste diffondersi l'eccitamento per tutto il parenchima sino all'apice del germoglio. Ciò viene giustamente interpretato come un trasporto dell'eccitamento da cellula a cellula (HANPTFLEISCH, KRETSCHMAR). Vedremo in seguito il valore speciale che possono assumere questi filamenti in certe piante dotate di squisiti movimenti reattivi.

Ricorderò ancora una bella scoperta recente, che attende invero conferma da nuove osservazioni, ma che ad ogni modo si annuncia verosimile e quanto mai suggestiva. Il NEMEC avrebbe trovato in certi organi eccitabili delle piante un sistema di fibrille citoplasmatiche fascicolate che si possono seguire dall'apice della radice, dove viene raccolto lo stimolo eccitante, sino alla regione dove ha luogo il movimento di reazione, decorrenti da cellula a cellula, ed analoghe alle fibrille elementari nervose che APATHY ha descritto negli invertebrati. Il NEMEC avrebbe potuto dimostrare che quei fasci fibrillari sono appunto dotati della funzione specifica di condurre l'eccitamento: esse, insomma, sa-

rebbero dei veri *nervi* della pianta, intercalati fra l'organo ricettivo e l'organo reattivo motore dello stimolo.

Nè qui si arresta la omologia delle strutture adibite alle funzioni nervose di senso e di moto fra animali e piante. È noto come recentemente per opera specialmente dell'HABERLANDT, del NOLL, del NEMEC, si siano riconosciuti nelle piante dei veri organi periferici di senso: si sono infatti descritti dei *corpuscoli barestesici* che presiedono al senso di posizione dell'individuo, affini agli statocisti degli animali inferiori: si sono trovate delle *papille dattili* costruite in modo analogo a quelle degli animali; si sono descritti degli apparati di ricezione dei raggi luminosi affini a quegli organi rudimentali della vista di certi invertebrati che si chiamano « ocelli ». E gli stimoli così specificamente raccolti vengono specificamente condotti dai protoplasmi cellulari sino agli apparati terminali di moto, colle stesse leggi che regolano gli omologhi fenomeni negli animali. Ce lo ha mostrato un grande osservatore, il PFEFFER, sino dal 1884, che la nota legge di FECHNER e di WEBER sui rapporti fra reazione ed intensità dello stimolo trova una identica applicazione anche alle eccitazioni chimiotropiche, eliotropiche e geotropiche dei batteri, dei funghi, delle felci e delle piante superiori. La così detta, « soglia di eccitabilità », il tempo di latenza, il tempo di reazione allo stimolo, l'ottimo di eccitabilità si ritrovano tali e quali nelle piante, e recentemente A. NATHANSEN ed E. PRINGSHEIM ci dimostravano che anche in esse gli stimoli ripetuti possono sommarsi, e dar luogo alla reazione secondo la legge di TALBOT.

Ma la anologia non si arresta ai semplici fenomeni della eccitabilità: essa si continua pei fenomeni più complicati della integrazione degli stimoli (STEINBACH), del loro coordinamento ad uno scopo, della memoria: tanto che un valente botanico di Monaco, il FRANCÉ, ha potuto scrivere recentemente un poderoso volume sulla *Psicologia delle piante.*

Io non mi indugerò più oltre su questo interessantissimo argomento delle funzioni — diciamo così — nervose delle piante. Mi è bastato qui ricordare che, oggigiorno, si è riusciti a constatare che *quella speciale forma di energia che si origina dagli stimoli esterni e che si trasforma in eccitamento e movimento autonomo*, è diffusa per tutta la materia vivente, sia essa animale che vegetale; che essa è una delle proprietà fondamentali del protoplasma, e che non ha affatto bisogno di un sistema nervoso per esplicarsi.

Questo organo, acquisito dalla filogenesi e sì altamente differenziato nei vertebrati, non rappresenta che una *specializzazione* di funzione per divisione di lavoro voluta dalla economia dell'organismo: ma la sua enorme complicazione strutturale non deve stornarci dal concetto – emergente

dai fatti recentemente osservati – che i fenomeni fondamentali della energia così detta nervosa si svolgono solo mercè speciali proprietà di protoplasmi *che possono anche essere non nervosi*, e non facenti parte di alcun vero sistema nervoso. I fenomeni del ricevere gli stimoli, di condurli a distanza, di integrarli, di conservarli come memoria, di trasformarli in forme diversissime di movimento, esistono sì negli animali che hanno sistema nervoso differenziato, che nelle piante che non lo hanno, sì negli individui unicellulari che in quelli pluricellulari: onde è forza conchiudere che queste proprietà energetiche risiedono originariamente nel protoplasma e nel modo come è costruita la cellula vivente.

***

Con ciò ci siamo liberati del preconcetto che la energia nervosa sia un *quid* secreto da speciali cellule, e un attributo specifico di una sola categoria di esseri viventi.

Possiamo quindi ora proporci l'esame del come si produce e si svolge questa energia applicando i principî delle scienze fisiche generali allo studio degli oscuri processi che si compiono in quelle complesse strutture colloidali che sono i protoplasmi cellulari; e ridurre il problema alle sue più semplici espressioni, scegliendo a oggetto di esperimento gli elementi cellulari che meglio si prestano, e limitandolo ad indagare per quali leggi uno stimolo qualunque può determinare una corrente di energia nervosa, e questa propagarsi attraverso i conduttori protoplasmatici.

Consideriamo anzitutto quale significato fisico possa darsi alla energia nervosa. Essa, apparentemente, si manifesta negli esseri viventi come una energia che, originatasi in un punto dell'organismo, può trasmettersi a distanza, ed ivi trasformarsi in altre forme di energia, quali di movimento nei muscoli ed in speciali cellule turgescenti delle piante, di reazioni chimiche secretive nelle ghiandole, di sensazione nelle cellule corticali.

Non v' ha dubbio che importanti fenomeni fisici e chimici accompagnino questi processi: la fisiologia dei muscoli eccitati dai nervi a contrarsi ci illustra molti di questi processi — ossidazione accentuata, aumento di acidi, modificazioni della anisotropia, ecc. — Come pure la secrezione delle ghiandole ci parla di trasformazioni chimiche e di azioni fisiche cui soggiaciono le sostanze cellulari sotto l'eccitamento nerveo.

L'attenzione dei fisiologi però venne sopratutto richiamata dal

fatto che tutti questi fenomeni: conduzione dello stimolo pei nervi, contrazione muscolare, secrezione ghiandolare — sono costantemente accompagnati da sviluppo di forze elettromotrici, sulla cui origine e significato funzionale solo ora si riesce ad avere qualche lume.

Per l'importanza che hanno assunto questi fenomeni bioelettrici nella fisiologia dei protoplasmi cellulari, noi dovremo ora farcene un concetto adeguato, e indagare sin dove possono contribuire a sciogliere il problema che ci affatica.

È noto come la scoperta di questa speciale proprietà energetica dei tessuti viventi risalga ad una delle famose esperienze del GALVANI sulla rana: esperienze che hanno fruttato al mondo i primi principî della elettricità fisica fecondando il germe della pila nel cervello di ALESSANDRO VOLTA, e i primi principî della elettricità animale nelle geniali intuizioni del fisico bolognese. Quella esperienza infatti ci ha mostrato per la prima volta che basta il semplice contatto fra la superficie di sezione di un nervo e la superficie indenne di un muscolo — in un comune preparato neuromuscolare di rana — per provocare una scossa nel muscolo: e ci ha dimostrato così la presenza di una forza elettromotrice — esattamente misurabile — nel punto di contatto delle due superfici.

Confermata e sempre meglio illustrata dalle successive esperienze del NOBILI, del MATTEUCCI, del DU BOIS-REYMOND, dell'HERMANN la presenza e la modalità della energia elettrica dei nervi e dei muscoli, si trovò identica in entrambi i tessuti, ed obediente alle stesse leggi: non solo, ma venne via via riconosciuta in tutti i tessuti viventi, sia animali che vegetali, e sempre — variando solo la intensità — obediente alle stesse leggi stabilite pei muscoli e pei nervi.

Date le insufficienti nozioni della fisica d'allora, specialmente in riguardo alla energia elettrica, DU BOIS-REYMOND tentò bensì di interpretare i fenomeni vitali della elettricità animale e della energia conducente degli stimoli nei nervi, come fenomeni puramente fisici; ma il suo tentativo non poteva avere sicura base scientifica, mancando questa ancora alla stessa dottrina delle forze elettromotrici in genere.

Una interpretazione razionale di quei fenomeni si rese possibile soltanto dopo che l' HELMHOLTZ potè dimostrare che la esistenza di una corrente galvanica è una necessità termodinamica, e che ARRHENIUS e OSTWALD svilupparono la loro teoria della dissociazione elettrolitica. In seguito a quelle fondamentali teorie il NERNST poteva trovare la sua nota formola per calcolare le forze elettromotrici in base alla diversa concentrazione ionica delle soluzioni; formola che doveva poi servire a dar ragione e misura delle differenze di potenziale riscontrate nei tessuti viventi.

E qui, per la maggiore intelligenza di quanto verremo apprendendo sul modo di prodursi e di propagarsi della energia stimolatrice nelle cellule, stimo utile richiamare qualche nozione di fisica generale. Riassumiamo in breve la teoria della pila quale risulta dalle leggi termodinamiche.

È ovvio che quando si mette in contatto una sostanza solubile con un solvente, essa tende a sciogliersi in esso: ma questa soluzione si effettua secondo determinati principî. La tendenza a sciogliersi della sostanza nel solvente chiamasi *tensione di soluzione*, e lo sciogliersi cessa quando fra la sostanza solida e la soluzione che si è fatta si è stabilito un equilibrio, quando cioè la « pressione osmotica » che esercitano le particelle sciolte è divenuta uguale alla « tensione di soluzione » della sostanza solida. Le varie sostanze solide possono passare in soluzione allo stato di molecole, come i sali, lo zucchero, ecc., oppure allo stato di ioni, come avviene pei metalli in genere, e per l'idrogeno che — come è noto — danno ioni elettropositivi; o pegli alogeni (quali il cloro, il bromo, l'iodio, il fluoro) che danno ioni elettronegativi.

Supponiamo il caso che una lamina di zinco venga immersa in una soluzione diluita di solfato di zinco i cui ioni abbiano una pressione osmotica inferiore alla tensione di soluzione dello zinco della lamina stessa: gli ioni elettropositivi dello zinco avranno tendenza a passare nella soluzione, e tanti se ne scioglieranno sino a che la tensione di soluzione dello zinco della lamina sarà controbilanciata dalla pressione osmotica degli ioni disciolti; ne risulterà allora uno stato di equilibrio elettrico in cui la soluzione avrà acquistato carica positiva, la lamina di zinco carica negativa: alla superficie di contatto fra metallo e solvente si formerà così quello che si chiama un « doppio strato elettrico », dove le due forze contrarie si controbilanciano. In tal modo il metallo acquisterà, di fronte alla soluzione, una *differenza di potenziale* costante. La misura di questo potenziale, vale a dire della forza elettromotrice che può originarsi da essa, è data appunto dalla nota formola del NERNST (1); da essa si deduce che la forza elettromotrice che si sviluppa alla superficie di contatto fra un metallo e un suo solvente è in rapporto diretto alla « tensione elettrolitica » del primo e alla « pressione osmotica » del secondo.

Ma differenze di potenziale si possono stabilire, oltre che nel con-

---

(1) $$\pi = \frac{RT}{n} \log \frac{P}{p}$$

in cui R è la costante dei gas, T la temperatura assoluta, n la valenza del metallo, P e p rispettivamente la tensione elettrolitica del metallo e la pressione osmotica della soluzione.

tatto fra metallo e rispettivo solvente, nel contatto fra due soluzioni di elettroliti, purchè siano di diversa concentrazione. Tali soluzioni, venendo a contatto, iniziano fra loro fenomeni di diffusione che tendono a equilibrare le pressioni osmotiche dei singoli ioni per tutta la massa liquida; e siccome i singoli ioni sono carichi di elettricità, si stabiliscono così da luogo a luogo della massa delle differenze di potenziale. Ricordando inoltre che ogni specie di ione ha una velocità di migrazione sua propria, si comprende come queste differenze di potenziale dipendano dalla differenza di velocità con cui migrano i singoli ioni, quelli carichi positivamente e quelli carichi negativamente. Sempre in accordo colla teoria e colla formola di NERNST, la differenza di potenziale che si stabilisce fra due soluzioni di elettroliti — o dello stesso elettrolito — di differente concentrazione quando siano messe in contatto, dipende essenzialmente dal rapporto fra la concentrazione delle parti elettroliticamente dissociate in ciascuna soluzione, e dalla differenza fra le velocità degli ioni - anioni e cationi (1).

***

Questi richiami sono necessari per comprendere gli interessanti fenomeni energetici che in questi ultimi anni furono messi in chiaro nelle cellule viventi. Si è potuto, infatti, stabilire che ogni cellula presenta alla sua superficie un *doppio strato elettrico*, analogo a quello che abbiamo ricordato alla superficie di contatto fra metallo e rispettivo solvente. La chimica fisiologica ha dimostrato che le concentrazioni ioniche delle cellule sono differenti e di maggior valore di quelle dei succhi ambienti in cui sono immerse, che esse contengono ioni che non sono contenuti nel mezzo esterno, e viceversa. Ciò era già sufficiente per far pensare che fra le due soluzioni aventi differente concentrazione ionica, quali sono il contenuto cellulare e il mezzo liquido esterno alla cellula, dovessero stabilirsi delle differenze di potenziale valutabili secondo l'ultima formola ricordata del NERNST.

Ed è infatti ciò che l'esperimento ha messo in chiaro: *fra l'interno e l'esterno delle cellule esiste una differenza di potenziale elet–*

---

(1) La formula suddetta viene allora espressa così:

$$\pi = \frac{RT}{n} \frac{v-u}{v+u} \log \frac{C_2}{C_1},$$

dove alla pressione di soluzione e di pressione osmotica (P e p) sono sostituiti i corrispondenti valori della concentrazione (C_2 e C_1); e v ed u rappresentano le velocità di migrazione rispettivamente dell'anione e del catione.

trico. Rimaneva a spiegare come una tale differenza di concentrazione potesse stabilirsi e conservarsi fra l'interno delle cellule e il suo mezzo ambiente.

E qui soccorse vantaggiosamente la così detta *teoria della membrana* svolta prima dall'OSTWALD e dal BERNSTEIN, applicata da NERNST alla dottrina degli stimoli elettrici, dal BERNSTEIN, dal BRÜNINGS, dall'HÖBER, dal BORUTTAU, dal LILLIE, ecc., alla spiegazione dei fenomeni di eccitabilità, di conducibilità nervosa, di reazione contrattile dei muscoli, ecc., come più innanzi vedremo.

Le ricerche chimico-fisiche sulle cellule viventi hanno dimostrato che esse sono contornate da uno strato lipoideo esterno — o fase non acquosa — che funge da membrana semipermeabile. Dopo che il PFEFFER ebbe dimostrata quella proprietà nelle membrane protoplasmatiche delle cellule vegetali, essa venne via via riconosciuta in tutte le membrane delle cellule viventi. Ci basterà ricordare le osservazioni sulle azioni plasmolitiche delle soluzioni — ad es. sui globuli rossi, sulle cellule di *Begonia manicata*, di *Tradescantia discolor*, ecc., e sulla ripartizione delle sostanze disciolte nell'interno delle cellule; dalle quali risulta che queste, finchè si mantengono viventi, sono bensì permeabili all'acqua, ma non alla grande maggioranza dei sali e alle sostanze non elettrolitiche in essa disciolte — come gli alcooli superiori, gli zuccheri, l'urea, gli amino-acidi, ecc. La membrana così viene a stabilire un limite netto fra contenuto protoplasmatico e ambiente esterno; e permette al plasma cellulare, che consta in buona parte di sostanze cristalloidi altamente diffusibili, di conservarsi differenziato dai succhi avvolgenti, e di mantenere la sua complessa caratteristica composizione chimica, ed il suo equilibrio chimico-fisico.

Una così limitata e specifica permeabilità del limite lipoideo fra la sostanza vivente e il mezzo ambiente non vivo, è causa necessaria di una discontinuità fra interno cellulare ed esterno. Tale semipermeabilità della membrana cellulare è inoltre condizione di un' altra importantissima proprietà.

Le *fasi di confine* sono, in genere, la sede di forze elettriche. Le due superficie della membrana sono in immediato contatto con soluzioni elettrolitiche differenti: ogni superficie quind può essere considerata come la sede di una differenza di potenziale. Questa differenza di potenziale però, in accordo con quanto abbiamo detto sopra sul potenziale di contatto fra soluzioni di differente concentrazione, assumerà un valore corrispondente alla natura e alla concentrazione degl'ioni nei due territori opposti di confine, e alla permeabilità ionica della membrana stessa: poichè è ovvio che se attraverso la membrana non passano

determinati ioni, e non ne sono trattenuti altri, l'equilibrio osmotico sarebbe presto raggiunto, e non potrebbe formarsi quel « doppio strato elettrico » necessario al mantenimento della differenza di potenziale.

Ora è provato che differenze di potenziale esistono non solo nei tessuti irritabili quali i nervi ed i muscoli — e ciò avevano già mostrato le classiche citate ricerche di GALVANI, MATTEUCCI, ecc. — ma, in più o meno grado, *in tutte le cellule viventi, sia animali che vegetali*. La membrana cellulare semi-impermeabile è, per tutte le cellule, la sede durante la vita di una caratteristica polarizzazione elettrica, per cui l'interno della cellula rimane caricato *negativamente* e l'esterno *positivamente*. Ed è appunto la sua *semipermeabilità* la cagione di una tale polarizzazione. È noto come il PFEFFER scoprisse nelle cellule di TRAUBE la importante proprietà di lasciar passare certe molecole saline, ed altre no: e come perciò egli a tali membrane artificiali, e alle membrane naturali delle cellule viventi, desse appunto la denominazione di *membrane sempermeabili*. Indagando meglio questo processo, si potè ancora constatare che tali membrane possono essere non solo selettive delle varie molecole, ma anche dei singoli ioni di esse, quando siano dissociate. Questa constatazione si deve all'OSTWALD, il quale anzi spiega la impermeabilità della membrana per certe molecole come effetto della sua impermeabilità per l'uno o l'altro ione della molecola stessa.

Per le cellule viventi si è potuto infatti constatare che la loro membrana lascia passare i *cationi* — cioè gli ioni carichi di elettricità positiva — e non gli *anioni* carichi di elettricità negativa. Da cui ne risulta che, allo stato di riposo e di equilibrio chimico-fisico, nell'interno della cellula vi ha una proporzione maggiore di anioni che di cationi, onde la sua carica è negativa: all'esterno della membrana invece una proporzione maggiore di cationi sugli anioni, onde una carica positiva: analogamente al caso dello zinco immerso nella soluzione di solfato di zinco; colla differenza che qui il maraviglioso semplice meccanismo che permette a sostanze cristalloidi ionizzate di manifestare una « tensione di soluzione » per una sola qualità dei loro ioni, e precisamente per quelli carichi positivamente, è data da una membrana semipermeabile. È ciò appunto che GUGLIELMO OSTWALD ha intuito sino dal 1890, e che le nuove osservazioni sono venute in gran parte confermando, per quanto a questa teoria della membrana non manchino ancor oggi degli oppositori. Essa ad ogni modo è una teoria molto esplicativa dei fenomeni energetici che si svolgono nei tessuti viventi, ed anche quando domani dovesse venire modificata, avrà certo già moltissimo giovato alla interpretazione fisica dei medesimi.

Che esistano membrane semipermeabili, naturali e artificiali, può

oggi ritenersi per dimostrato (vedi fra l'altro le belle ricerche di Galeotti ed Enriquez, di Henry e Lalou, ecc.); vi hanno cellule artificiali di Traube e di Pfeffer infatti, che, mentre non lasciano passare i non elettroliti, in una soluzione di elettroliti possono lasciar passare alcuni ioni ed altri no, come pare avvenga in una membrana vivente. Mettendo adunque una siffatta membrana di precipitazione quale setto divisorio fra due soluzioni di differente concentrazione, potranno in determinate circostanze passare per essa solo determinati ioni, e si stabilirà così una differenza di potenziale fra le due soluzioni la cui forza elettromotrice potrà calcolarsi secondo la formola di Nernst, oppure misurarsi, ad esempio, col metodo della compensazione di Poggendorf, Ostwald, ecc. Ostwald appunto, con questo metodo, ha potuto stabilire per quali ioni siano permeabili e per quali no alcune membrane di precipitazione. Sperimentando sulle membrane di precipitazione di ferrocianuro di rame, l'Ostwald potè dimostrare che esse si comportano come dei filtri ionici specifici: ne dedusse quindi che le membrane semipermeabili debbono esser sede di differenze di potenziale quando un elettrolito venga spinto a entrare in esse per le forze osmotiche, e solo uno dei suoi ioni possa passare. Se, per es., formatasi la membrana di ferrocianuro di rame in una cellula di Tranbe, sostituiamo alla soluzione di solfato di rame esterna, dell'acqua, i K-ioni della soluzione di ferrocianuro interno sono tratti a passare nell'acqua, mentre gli anioni $Fe(CN)_6$, non potendo attraversare la membrana, sono trattenuti all'interno della cellula. Ecco così stabilitasi una *polarizzazione della membrana*, la cui forza elettromotrice cresce sino a che la pressione osmotica dei due liquidi non ha raggiunto l'equilibrio. La porzione esterna della membrana risulta in questo caso caricata positivamente $\left(\overset{+}{K}\right)$, l'interna negativamente $\left(Fe\overset{-}{(CN)_6}\right)$ (1).

Trasportando i risultati dell'esperimento nel campo delle membrane animali e delle cellule, egli ammette che alla superficie della cellula vivente deve egualmente sussistere una diversa permeabilità pei vari ioni: e che, anzi, una tale condizione di semipermeabilità può servire come criterio empirico per dimostrare lo stato di vita delle cellule.

Galeotti infatti ha dimostrato che le cellule morte non sviluppano più alcuna forza elettromotrice, poichè le loro membrane sono diventate permeabili per ogni specie di ioni: tra l'interno e l'esterno si è raggiunto l'equilibrio osmotico, la polarizzazione ionica è scomparsa; —

---

(1) *Elektrische Eigenschaften halbdurchlässiger Scheidewande.* Z. f. physik. Chemie, *6*, p. 71, 1890.

e con ciò è scomparso anche il mezzo per cui la cellula poteva essere *stimolata*, poteva *reagire*, poteva *vivere*.

***

Queste ultime proposizioni richieggono una spiegazione.

Abbiamo visto come lo stato di polarizzazione fisiologica, mantenuta dal fatto di essere la membrana cellulare semipermeabile, è uno stato di equilibrio energetico in cui normalmente si trova la cellula vivente. Quando però intervenga una qualunque azione a perturbare la permeabilità della membrana cellulare rispetto agli ioni intra- ed extracellulari, viene ad essere contemporaneamente perturbato il suo stato di polarizzazione, e lo stato di riposo della cellula ne risulta così profondamente modificato. Abbiamo visto come dalle ricerche di GALEOTTI risulti che la morte della cellula provoca una completa *depolarizzazione* di essa, ossia le toglie irremissibilmente la sua polarizzazione fisiologica: è inoltre da tempo conosciuto il fatto che le porzioni morte di una cellula si presentano negative rispetto alle porzioni ancora viventi (HERMANN). Vi ha ancora un fatto di capitale importanza per noi: e cioè che la polarizzazione fisiologica può essere abolita *per una irritazione od offesa locale della cellula*, sia meccanica che chimica, o per lesione della sola superficie cellulare. Ed in questo modo le regioni irritate od offese diventano *negative* — come le parti morte — relativamente a quelle che non lo sono. La depolarizzazione, a sua volta, essendo data dalla permeabilità improvvisa della membrana agli anioni endocellulari, si risolve in una *onda di negatività* che si trasmette per tutto il corpo cellulare.

E qui entriamo finalmente nel vivo della nostra questione, del come cioè possa originarsi uno stimolo eccitante e propagarsi pei conduttori nervosi, e trasformarsi nei suoi vari effetti finali. Tutto quanto siamo venuti esponendo sin qui non è che illustrazione di fenomeni e di meccanismi energetici propri dei tessuti viventi, che devono servire di base alla dottrina del come possa, da uno stimolo, originarsi una corrente nervosa, e trasmettersi a distanza. Cercherò ora di riassumere questa dottrina quale risulta dalle osservazioni del BERNSTEIN, del BRÜNINGS, del LILLIE e dei pochi altri recenti studiosi della questione.

Dicevamo adunque che una cellula vivente, trovantesi in istato di polarizzazione fisiologica, subisce, quando venga stimolata con un mezzo qualunque, una *depolarizzazione* più o meno marcata; ciò equivale a dire che lo stimolo diminuisce o annienta del tutto la differenza

di potenziale esistente fra le due parti della membrana semipermeabile della cellula, cioè fra l'interno protoplasmatico e l'esterno fluido amorfo.

Questo fenomeno della così detta depolarizzazione – che potremmo anche considerare come una scarica fra due punti di differente potenziale – pare avvenga pel fatto che una qualunque azione irritativa che opera sulla superficie della cellula ha per effetto di *modificare* le proprietà della membrana semipermeabile della cellula stessa: la membrana infatti, che allo stato di riposo della cellula non lascia passare che i *cationi*, quando venga irritata od offesa modifica lo stato della sua semipermeabilità, e lascia passare anche gli anioni del protoplasma interno. Diventa, cioè, più o meno permeabile alle quantità eccedenti di elettricità negativa esistenti nel suo interno: di qui la tendenza al livellarsi del potenziale fra le due parti, di qui la depolarizzazione (1).

Agenti meccanici, mezzi chimici, differenze termiche, radiazioni luminose, ecc., tutti quegli agenti cioè che possono agire come stimoli sulla superficie delle cellule, modificano la permeabilità della membrana, e modificano per ciò il passaggio degli ioni.

La depolarizzazione che così si origina è la risposta immediata che dà la cellula all'agente esterno che la stimola; e, dal punto stimolato, si diffonde come onda per tutto il corpo cellulare, dando luogo a fenomeni secondari a seconda delle funzioni fondamentali cui le cellule stesse sono deputate: le cellule secretive delle ghiandole, ad esempio, potranno essere sollecitate a secernere; le cellule conducenti delle correnti nervose, a condurre la nuova onda di depolarizzazione originatasi; le cellule muscolari, a contrarsi; le cellule ricettive sensienti a trasmettere l'onda specifica ricevuta, insieme colle ignote modificazioni sensoriali cui essa ha dato luogo nell'organo periferico.

Come si vede, noi abbiamo potuto mantenerci sin qui in accordo col principio fondamentale espresso all'inizio della nostra lettura, che

---

(1) Richiamando qui la formola del NERNST

$$E = \frac{RT}{n} \frac{u - v}{u + v} \log \frac{C^2}{C^1}$$

che dà la misura della differenza di potenziale fra le due soluzioni elettrolitiche intra- ed extracellulari, possiamo ritenere col LILLIE che le due concentrazioni C^2 e C^1 non variino durante la stimolazione, ma variino soltanto le velocità di migrazione degli ioni attraverso la membrana; onde la variante, nella formola, sarebbe il rapporto $\frac{u - v}{u + v}$; diminuendo questo diminuisce E, vale a dire la differenza di potenziale. E nello stesso tempo questo dimostra che variando la velocità degli ioni deve variare la permeabilità della membrana cellulare.

cioè la proprietà ricettiva e reattiva agli stimoli è comune a tutti i protoplasmi viventi, siano eglino di origine animale o vegetale. La energia che si sviluppa pel meccanismo della polarizzazione fisiologica delle cellule, dovuta alla peculiare struttura delle loro membrane, è infatti proprietà comune a tutte le cellule viventi. Ciò che noi chiamiamo *energia nervosa*, e che abbiamo voluto considerare sin qui come staccata dalle altre e specifica degli elementi strutturali del sistema nervoso, non è in fondo che quella stessa energia, incanalata per organi differenziati a condurla e a trasformarla: organi sorti via via nella filogenesi per divisione di lavoro, voluta dalla economia dell'organismo evolventesi a forme sempre più libere e perfette.

***

Consideriamo ora più davvicino questa energia, quale si svolge nei nervi, negli organi sensitivi delle piante e nei muscoli, vale a dire in quei protoplasmi che si sono più specificamente differenziati per condurla e trasformarla in lavoro. Abbiamo detto che la *stimolazione* provoca sempre una *onda di depolarizzazione* nella cellula su cui agisce: questa può trasformarsi in lavoro nella cellula stessa o meglio esser causa di processi chimici per cui sono messe in libertà sostanze che vengono escrete, come è probabile avvenga nei tessuti ghiandolari, e può invece diffondersi pel protoplasma sino a lontani confini del corpo operando via via speciali processi fisici e chimici, come avviene nei protoplasmi conducenti dei nervi animali o – con tutta probabilità – dei plasmodesmi delle piante.

Vediamo ora – brevemente – qualche fatto che illustri la origine della stimolazione e dell'eccitamento nerveo-muscolare, dal fenomeno della aumentata permeabilità ionica della membrana cellulare.

Vi hanno esperimenti che dimostrano che se un muscolo viene immerso in una soluzione di una sostanza tossica, quale è, ad es., la saponina, o se viene stimolato sotto l'influenza della veratrina, o se esso è contratto pel calore o nel *rigor mortis*, le variazioni del potenziale elettrico che accompagnano queste contrazioni, diciamo così, patologiche e anormali, sono le stesse di quelle che accompagnano la stimolazione e l'eccitamento fisiologico. Esse ne differenziano solo in un punto: che sono *irreversibili;* vale a dire che le parti avvelenate od offese, invece che transitoriamente, rimangono permanentemente negative rispetto a quelle non lese. Nello stesso tempo la loro permeabilità è accresciuta: e ne è prova il noto fatto che le cellule dei tessuti, quando sono lese o morte, sono assai più permeabili ai colori e alle sostanze disciolte che non quando sono vive. Con ciò si dimostra la stretta associazione, come di causa ed

effetto, fra le proprietà elettriche normali delle fibre muscolari (e delle altre cellule in genere) e la semipermeabilità normale delle loro membrane: un aumento permanente della loro permeabilità, infatti, è accompagnato da una marcata e permanente diminuzione della differenza di potenziale fra la parte esterna e quella interna della cellula. La più naturale deduzione che si possa trarre da questo fatto è che durante la stimolazione eccitatrice del muscolo – o del nervo – si stabilisca un analogo, ma *temporaneo* aumento della permeabilità.

Anche nelle piante, è noto, esistono meccanismi motori il cui movimento dipende da un aumento di permeabilità pei cristalloidi che mantengono il *turgore* delle cellule irritabili. Le piante sensitive e la *Venere pigliamosche* ne offrono belle illustrazioni. Nella *Mimosa* l'eccitamento è accompagnato da fuoriusciti di succhi acquosi dai protoplasmi cellulari.

Qnando le foglioline della tensitiva, come è ben noto, sono toccate o stimolate con un mezzo qualunque – calore, sostanze irritanti, elettricità, ecc. – esse si piegano le une verso le altre, e gli steli grandi e piccoli si abbassano. Questo movimento si compie per mezzo di articolazioni intercalate fra i vari steli: esse constano di due capi articolari rigonfi a emisfera, situati di fronte, di cui l'uno può diminuire di volume e l'altro aumentare, determinandosi in tal modo nello stelo distale un movimento secondo una data direzione. I due rigonfiamenti hanno un tessuto di cellule ricche di succhi acquosi, che permette loro di mantenersi normalmente in istato di turgore, ma che può anche, in determinate circostanze, rapidamente modificarsi. In seguito all'eccitamento trasmesso dalle foglie, infatti, si è osservato (Pfeffer) che da queste cellule fuoriesce dell'acqua (commista a sali) che si riversa negli spazi intercellulari e nei vasi circostanti, contenenti in parte dell'aria. Le cellule del corpo articolare in tal modo si raggrinzano, e la loro massa complessiva diminuisce di volume: l'acqua emessa dal capo distale viene in parte assunta dagli spazi del capo articolare prossimale, che a sua volta cresce di volume: ed il movimento si efiettua. Tornando il sistema allo stato di riposo, l'acqua spostatasi rifà la strada inversa sino entro le cellule, che riprendono il loro turgore.

Analogo meccanismo di movimento ha luogo nella *Dionaea muscipula*.

A parte l'interpretazione che si possa dare a questa *migrazione* di acqua da un punto all'altro del tessuto durante l'eccitamento, il fatto della fuoriuscita di liquido dalle cellule sta a dimostrare che in quel momento la permeabilità della sua membrana deve essere au-

mentata. Vedremo più innanzi come i fenomeni di depolarizzazione in seguito all'eccitamento si manifestino in questa pianta nell' identico modo dei nervi e dei muscoli.

Altro esempio è quello fornitoci dalla *Arenicola cristata*, anellide marino che, nello stato di larva, ha le sue cellule muscolari imbevute di un pigmento giallo. Per qualunque azione lesiva delle cellule, sia per azione di sostanze citolitiche, sia per morte delle cellule stesse, il pigmento diffonde attraverso la membrana protoplasmatica, e tinge di giallo l'acqua salsa in cui gli animali sono immersi. Ciò è, secondo il LILLIE che ha studiato il fenomeno, un sicuro indice della accresciuta permeabilità della membrana cellulare; ed infatti riscontriamo che, durante una forte stimolazione chimica a contrarsi, il pigmento del muscolo diffonde e colora il mezzo ambiente.

Si potrebbero portare altri esempi. Risulta dai fatti osservati che, in generale, ogni azione avente una tendenza citolitica e aumentante la permeabilità delle cellule conducenti e contrattili, è *equivalente* ad una azione stimolante.

Il momento eccitante, l'*Anlass* – come direbbe OSTWALD – che provoca lo stato di eccitamento della cellula, è sempre un agente o meccanico, o chimico, o termico, o elettrico, o di qualsiasi altra natura fisica, che produce una modificazione nello stato di semipermeabilità dei sistemi colloidali che formano la membrana cellulare, e modifica in tal modo lo stato di polarizzazione funzionale dell'elemento.

***

Ci resta a considerare come, alteratasi la polarizzazione, la energia eccitante possa diffondersi attraverso i colloidi conducenti dei nervi, o di quei ponti protoplasmatici che trasmettono gli stimoli nelle piante.

Il fenomeno immediato che segue all'eccitamento potendo essere identificato per ora, come abbiamo visto, nella depolarizzazione dello stato elettrico cellulare, occorre vedere come da questa possa trasmettersi per un protoplasma conduttore l'eccitamento iniziatosi al punto dove ha agito lo stimolo.

Il fenomeno di depolarizzazione si manifesta al punto stimolato della fibra nervosa – ed in modo indentico nella fibra muscolare – come una corrente di anioni dall'interno all'esterno della fibra stessa. La parte stimolata diventa in tal modo negativa rispetto alla parte non stimolata. Questa *mutazione* della sostanza vivente che quivi ha luogo si trasmette come onda di negatività per tutta la superficie dell'elemento conducente, e può agevolmente essere derivata ad un galvanometro. Raffiguriamoci ora la base strutturale di un semplice riflesso:

superficie sensitiva, midollo, muscolo, e consideriamo una sola delle fibre nervose per cui si diffonde l'eccitamento. Senza voler qui discutere la teoria del neurone, possiamo ammettere che dalla origine periferica del nervo sensitivo al muscolo, attraverso il midollo, vi è un ponte protoplasmatico pressochè ininterrotto: secondo i neuronisti, vi sarebbero vari attacchi per contiguità fra il neurone sensitivo e il motore, e fra la placca terminale di questo e il muscolo; secondo quelli che sostengono la continuità (e noi siamo tra questi) vi sarebbe un unico ininterrotto canale protoplasmatico conducente: ad ogni modo la continuità di rapporto e di trasmissione, vuoi per contatto, vuoi per mezzo materiale, è ammessa da tutti.

Consideriamo ora ciò che, secondo la teoria esposta, avverrebbe in un preparato di rana comprendente la superficie sensitiva (pelle), nervi sensitivi, midollo, nervi motori, muscoli durante il trasporto di un eccitamento periferico a questi ultimi: come, ad esempio, nel caso della rana decapitata che risponde con un movimento riflesso ad uno stimolo istantaneo periferico.

Per avere una misura del trasporto dell'onda di eccitamento nei tessuti isolati si ricorre in genere — come è noto — in elettrofisiologia ad un artifizio, derivando ad un galvanometro la corrente di riposo (1), compensandola, e misurando poi al galvanometro stesso la *variazione negativa*, o *corrente d'azione* che si manifesta al passaggio dell'eccitamento pel nervo (o pel muscolo). Ora ciò si può fare nei vari segmenti del sistema nerveo-muscolare che abbiamo considerato: e l'esperimento ci dice che la *corrente d'azione* — vale a dire il successivo spostarsi sulla superficie dell'elemento protoplasmatico conducente di una zona che diventa negativa — percorre il nervo ed il muscolo con una velocità che varia dai 30 ai 60 metri al minuto secondo.

Essendosi dimostrato che questa velocità, nei vari nervi, *coincide completamente con quella del trasporto della eccitazione, e che non vi ha d'altra parte trasporto di eccitazione senza che abbia luogo il fenomeno bioelettrico*, vien naturale la deduzione che quest'ultimo fenomeno rappresenti uno degli equivalenti fisiologici della eccitazione stessa.

Esso però non ci manifesta che un elemento fisico del complesso fenomeno dell'eccitamento e del suo trasporto attraverso il nervo ed il muscolo. Noi lo valutiamo coi nostri istrumenti come una energia

---

(1) La « corrente di riposo » è quella che ha luogo congiungendo la superficie di sezione di un nervo o di un muscolo colla sua superficie esterna.

bioelettrica che si trasmette a guisa di onda lungo i protoplasmi conduttori, ma siano ancora all'oscuro sui processi chimici che lo accompagnano.

Se si trattasse di una semplice corrente elettrica, essa dovrebbe percorrere i nervi ed i muscoli colla velocità della luce, non colla lentezza di pochi metri al secondo. La velocità di trasmissione della corrente elettrica attraverso ad un conduttore (filo metallico, ecc.) è misurata, come vuole la moderna teoria elettronica, non dalla velocità di trasporto di un elettrone negativo, ma da quella delle onde elettromagnetiche originatesi dagli urti degli elettroni spostati. Ora trattandosi nei tessuti organici di corpi non conduttori (ma in prevalenza di dielettrici) la forza elettromotrice originatasi al punto di contatto del potenziale non potrà trasmettersi come onda elettromagnetica, ma potrà invece verosimilmente agire come stimolo elettrico sulle parti vicine, determinandovi successive cadute di potenziale. Sul modo di propagarsi dell'onda di depolarizzazione esistono varie teorie ma nessuna finora sufficientemente fondata. Vedremo più innanzi anche la opinione del BEHTE.

È invece sufficientemente documentato il fatto che ad ogni variazione dello stato elettrico della cellula corrisponde una modificazione chimica della cellula stessa di natura reversibile (BORUTTAN). Il complesso di queste due azioni, depolarizzazione e processo chimico rappresenterebbero il fenomeno fisiologico del trasporto dell'eccitamento e della sua reazione motoria nei muscoli.

È appunto in quest'ultimi, nei muscoli, che si potè meglio documentare la duplicità del fenomeno. Raccogliendo su un tamburo girante i fotogrammi dell'onda di eccitamento e dell'onda di contrazione di un muscolo, si potè constatare che la prima si inizia e si svolge innanzi che incominci la seconda: l'apice della curva grafica che segna l'onda di eccitamento (ad es. la proiezione fotografica dello spostamento del menisco di un elettrometro capillare) è già stato raggiunto quando la onda di contrazione incomincia a manifestarsi (BERNSTEIN). La maggior parte dell'onda di eccitamento quindi si compie in ciascun elemento muscolare nello stadio dell'*eccitamento latente* (che dura circa 1/100 di secondo), quando cioè non sono ancora comparsi gli effetti meccanici di risposta del muscolo. Ambo i processi, l'elettrico e il meccanico, sono indubbiamente legati a processi chimici che si svolgono nella sostanza muscolare, la cui natura noi possiamo oggi solo molto imperfettamente raffigurarci. Noi sappiamo, invero, che durante la attività muscolare vengono bruciati degli idrati di carbonio — glucosio, glicogeno — per cui si ha un consumo

di ossigeno maggiore che nello stato di riposo; sappiamo inoltre che durante la contrazione aumenta nel muscolo la produzione di CO_2 e che vi si forma anche una certa quantità di acido lattico il quale verrebbe successivamente ossidato.

Ora questi fatti possono esser messi a profitto della interpretazione da darsi al fenomeno della contrazione. BERNSTEIN, ad esempio, suppone che in seguito al processo bioelettico dell'eccitamento, l'ossigeno molecolare, vuoi per azione diretta del processo stesso, vuoi per accelerazione di azioni enzimatiche (ossidasi), viene attivato in ossigeno atomico, il quale a sua volta ossiderebbe gli idrati di carbonio e l'acido lattico. Con ciò si spiegherebbe il tempo di latenza impiegato dall'eccitamento ad attivare l'ossigeno molecolare, e il compiersi in secondo tempo del processo chimico-meccanico della contrazione. Altra interpretazione dà il LILLIE: La depolarizzazione che accompagna l'onda di negatività cambia bruscamente lo stato elettrico dei colloidi contenuti nella fibra (o fibrilla) muscolare: diminuiscono gli anioni, aumentano i cationi nell'interno della fibra, e ciò è cagione che i colloidi subiscono una modificazione del loro stato di aggregazione che può risolversi in una *coagulazione*. La contrazione si identificherebbe, in questo caso, con un fenomeno di coagulazione dei colloidi muscolari causata dal loro brusco cambiamento di carica elettrica (in accordo colle ricerche di PAULI, HENRY ecc., sulla gelificazione e precipitazione dei colloidi). Cessato lo stimolo la polarizzazione fisiologica viene ripresa dall'elemento, ed i colloidi riprendono la loro carica negativa che li mantiene in istato di soluzione. Altra ipotesi potrebbe azzardarsi ricordando le ricerche di LEHMANN sul cambiamento di forma che subiscono certi cristalli liquidi quando siano sottoposti alle azioni di un campo magnetico: si modifica il loro aspetto alla luce polarizzata, e si modifica insieme, colla disposizione delle molecole, la superficie della loro massa. Essendo nota la partecipazione delle sostanze anisotrope muscolari al processo della contrazione, e le modificazioni di forma e di anisotropia cui soggiacciono durante il passaggio dell'onda contrattile (ENGELMANN, RANVIER), non è da scartarsi l'ipotesi che la modificazione dello stato elettrico alla periferia della fibra — e delle fibrille — modifichi la « *forza di direzione* » delle molecole dei cristalli liquidi contenuti all'interno di esse, e con ciò il volume complessivo della loro massa.

Altre interpretazioni ancora potrebbero enunciarsi e svilupparsi, tra cui, molto suggestiva, quella della deformazione meccanica della sostanza muscolare per improvviso aumento della sua tensione superficiale: QUINKE e BERNSTEIN avevano già svolto questa idea, ed ora

Haber e Klemensiewicz le portano un nuovo argomento a sostegno, ammettendo che lo stimolo provochi un aumento di acido, e questo, alle fasi di confine fra sostanza muscolare e liquido ambiente, sia causa di una forza elettromotrice, la quale, a sua volta, aumenta la tensione superficiale della fibra.

Ho voluto accennare a questi vari modi di interpretazione fisico-chimica della contrazione muscolare per mostrare che il problema è ben posto, e che permette di poter essere convenientemente risolto per questa via di ricerca. Lo studio di questi fenomeni, ad ogni modo, ci dice fin d'ora che al processo della stimolazione e contrazione muscolare partecipano forze bioelettriche associate a liberazione di energie chimiche e chimico-fisiche del protoplasma, che solo in parte conosciamo.

Con ciò si spiega la lentezza del trasporto della onda stimolata alla superficie dei muscoli ed analogamente si dovrebbe spiegare il trasporto dell'eccitamento lungo i nervi: ma in questo tessuto conosciamo ancor meno quali siano i processi chimici che compartecipano alla migrazione dell'onda di eccitamento. Bethe, come è noto, ammise una migrazione del suo acido fibrillare verso il punto stimolato, che acquisterebbe per esso maggiore affinità chimica. Questo punto, sottraendo l'acido ad un punto vicino, lo ecciterebbe a sua volta; e così il processo si ripete, e l'onda di eccitamento si trasporta lungo tutto il nervo. Bethe ammette, per spiegare la tensione negativa che si manifesta al punto stimolato, che oltre all'acido, si muovono verso quel punto anche ioni elettronegativi: e ciò viene ad essere in perfetto accordo colla teoria di Bernstein sopra sviluppata.

Resta però sopratutto a dimostrare quali siano gli anioni che passano all'esterno, e quali i processi chimici che accompagnano la depolarizzazione e il suo diffondersi a onda lungo il nervo. La esistenza di un acido fibrillare non è, d'altra parte, sufficientemente dimostrata.

La prova sperimentale adunque ci dice che quando ha luogo una stimolazione su una qualunque cellula conducente o sistema di cellule conducenti fra loro connesse (fibre nervose, fibre muscolari, cellule vegetali unite da plasmodesmi) la cellula risponde modificando il suo stato elettrico, e mostrando una tensione negativa al punto stimolato che si trasporta via via sulla superficie dell'elemento sino ai suoi più lontani confini come una onda di negatività.

La velocità di migrazione di questa onda è variabile: più veloce negli animali a sangue caldo (circa 60 m al secondo), meno in quelli a sangue freddo (30 m circa nella rana), meno ancora in determinati

nervi e in certi animali inferiori (sino a pochi centimetri al secondo). Nelle piante è lenta, e per ciò appunto si presta bene a chiarirci l'interessante fenomeno che vi decorre in modo identico a quello degli animali.

Ricorderò qui le ricerche di Burdon-Sanderson sulla *Dionaea muscipula*, la pianta insettivora che digerisce piccoli insetti dopo averli ghermiti fra le pareti interne delle sue foglie, che si rinchiudono al contatto come le due valve di una conchiglia Anche in questa pianta è il cambiamento di potenziale al punto stimolato che determina il movimento nel sistema: ogni cellula possiede un suo speciale potenziale di membrana, e trattiene nel suo interno una certa quantità di acqua: se questo potenziale si annulla in seguito alla stimolazione (ad es. pel contatto di un insetto), il punto stimolato — come nelle fibre nervose e muscolari — diventa tosto negativo rispetto ai punti in riposo del tessuto, e come effetto si ha (come nella sensitiva sopra ricordata) una fuoriuscita di acqua dalle cellule che si riversa negli spazi circostanti. Questo fenomeno, diffondendosi dall'una all'altra foglia per mezzo dei filamenti plasmodesmici che uniscono cellula a cellula, produce un cambiamento di volume nei suoi elementi e — per conseguenze meccaniche — quel determinato movimento delle due foglie. Lo spostamento dell'acqua richiede un certo tempo per effettuarsi: e di quì la lentezza della velocità di trasmissione dello stimolo, valutata a circa 20 centimetri per secondo. Tale spostamento di liquido acquoso — accompagnato con molta probabilità da processi chimici protoplasmatici che per ora non conosciamo — è il corrispettivo dei processi chimici-meccanici — ossidazione, sviluppo di CO_2, supposte modificazioni di fase colloidale, ecc., — che abbiamo visto e supposto manifestarsi nel muscolo in seguito allo spostarsi dell'onda negativa di eccitamento. Mentre però nel musco'o l'onda di contrazione segue all'onda di eccitamento di circa 1/100 di secondo e dura 12/100 circa, qui il movimento reattivo è assai più tardo, iniziandosi 1 secondo circa dopo l'onda di negatività, e durante 5-6 secondi. Il processo in questa pianta è probabilmente più semplice, onde potè meglio essere osservato il movimento idraulico reattivo al cambiamento di stato elettrico della superficie cellulare. Occorre qui tener presente ehe anche nei muscoli è stato osservato qualche cosa di analogo: Ranvier credette dimostrare che durante la contrazione muscolare vi ha una migrazione di acqua dalla sostanza anisotropa agli spazi interfibrillari, e Bernstein stesso ammette che un limitato movimento di acqua possa aver luogo. Tale movimento, tanto nelle piante che nei muscoli e nei nervi, dovrebbe effettuarsi secondo il

Bernstein per *forze elettroosmotiche* della membrana cellulare — ovvero, nel caso delle fibrille muscolari, dello strato limitante delle fibrille stesse col liquido interfibrillare.

***

Abbiamo parlato di strato limitante la superficie cellulare dei succchi in cui la cellula è immersa; abbiamo accennato a fasi non acquose dei protoplasmi cellulari in contatto con fasi acquose dei succhi ambienti. Fisico-chimicamente parlando, noi adunque potremmo considerare i protoplasmi cellulari — composti prevalentemente di sostanze proteiche e lipoidee —, ed il liquido amorfo esterno ad essi — composto prevalentemente di acqua — come un sistema a due fasi di cui una è prevalentemente acquosa, l'altra prevalentemente lipoidea (prevalendo i lipoidi alle superfici delle cellule). Considerando ora il ripartirsi degli elettroliti fra due fasi, ricorderò che il Nernst ha dimostrato in essi uno speciale coefficiente di ripartizione dei loro ioni. Da ciò deriva che il numero dei ioni positivi e dei ioni negativi ripartitosi in ciascuna soluzione risulta differente: e siccome all'interno di ciascuna fase non può esistere elettricità libera, è al punto di confine delle due fasi che dovrà formarsi *un doppio strato elettrico*, e quindi stabilirsi una differenza di potenziale fra di esse. Le ricerche sperimentali di Nernst e Riesenfeld sulle « forze elettromotrici di confine di fase » (*Phazengrenzkräfte*) che si possono sviluppare sciogliendo un elettrolito in un sistema bifasico, furono utilizzate da Haber e Klemenziewicz, come sopra accennammo, per spiegare le forze elettromotrici dei muscoli.

Non è qui il caso di discutere queste nuove vedute, e se la teoria delle fasi sia da preferirsi a quella della membrana semipermeabile. Quest'ultima, invero, dà una spiegazione molto chiara dei fenomeni bioelettrici che presentano le cellule viventi; ma non ci dice nulla sulla natura di tali membrane, e sul modo come le cellule se ne siano provviste. Se il fenomeno del doppio strato elettrico presentato da una supposta membrana semipermeabile può spiegarsi fisico-chimicamente ammettendo uno sviluppo di forza elettromotrice al confine di due fasi che fungono da differenti solventi ionici, certo con ciò semplifichiamo il problema.

A noi però basti, per ora, averlo discusso in base ai processi che si svolgono nel mondo fisico, astraendo del tutto dalle compartecipazione di ignote energie vitali.

È difficile dire quanto delle teorie svolte rimarrà confermato, quanto verrà modificato o distrutto. Questo è certo – e noi dobbiamo esserne fieri per l'accresciuto valore dei nostri studi biologici – che il magnifico sforzo di richiamare nell'orbita positiva delle scienze fisiche lo studio dei fenomeni più oscuri della vita trionfa ogni giorno di belle conquiste, e ci apre feconde vedute nella fisiologia e nella patologia.

Il fatto stesso che noi, sulla base di ancor limitate ma acute osservazioni sperimentali, abbiamo potuto raffigurarci l'eccitamento e la conduzione nervosa come fenomeni di natura termodinamica, è già per ora una bella vittoria dello spirito; perseverando in questo indirizzo di speculazione e di indagine potremo forse domani concretare questa vittoria nel campo delle nostre conoscenze scientifiche fondamentali.